

**LANGZEITBEOBACHTUNG VON FRAUEN  
MIT BIOPTISCH GESICHERTEN MASTOPATHIEN  
UND FIBROADENOMEN DER BRUSTDRÜSE  
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON  
ANTIKONZEPTIVER STEROIDMEDIKATION**

Hans Schmidt

---

1980

---









AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

und

AUS DER PATHOLOGIE STARNBERG

LANGZEITBEOBACHTUNG VON FRAUEN MIT BIOTISCH GESICHERTEN  
MASTOPATHIEN UND FIBROADENOMEN DER BRUSTDRÜSE UNTER  
BERÜCKSICHTIGUNG VON ANTIKONZEPTIVER STEROIDMEDIKATION

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER ZAHNHEILKUNDE  
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von  
HANS SCHMIDT  
aus Frauenried  
München 1980



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| Berichterstatter:    | Prof. Dr. K. Prechtel |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. M. Eder     |
| Dekan:               | Prof. Dr. W. Spann    |

Tag der Prüfung: 27. November 1980

Mit Sachbeihilfe der Firma SCHERING AG, BERLIN



# INHALTSVERZEICHNIS

## 1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

1.2 Begriffsdefinition

## 2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Historie

2.2 Definitionen

2.3 Statistische Auswertung

2.4 Anwendungsgebiete

In großer Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

2.5 Anwendungsgebiete

2.6 Historische Entwicklung

2.7 Historische Entwicklung der statistischen Methoden

2.8 Historische Entwicklung

2.9 Historische Entwicklung  
in der Zeit der Renaissance

2.10 Historische Entwicklung  
in der Zeit der Aufklärung

2.11 Historische Entwicklung  
und statistische Methoden der Statistik

2.12 Historische Entwicklung

2.13 Historische Entwicklung

2.14 Historische Entwicklung der statistischen Methoden

2.15 Historische Entwicklung der statistischen Methoden

2.16 Historische Entwicklung

2.17 Historische Entwicklung der statistischen Methoden

2.18 Historische Entwicklung

## 3. ANWENDUNGEN

3.1 Historische Entwicklung der statistischen Methoden

3.2 Statistik

3.3 Statistik

3.4 Statistik





# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                      | Seite |
|------------------------------------------------------|-------|
| 1.0 E I N L E I T U N G                              | 1     |
| 1.1 Einführung                                       | 1     |
| 1.2 Fragestellung                                    | 2     |
| 2.0 M A T E R I A L U N D M E T H O D I K            | 3     |
| 2.1 Patientenzahl                                    | 3     |
| 2.2 Datenerhebung                                    | 4     |
| 2.3 Statistische Auswertung                          | 4     |
| 2.4 Ausgangsdiagnose                                 | 5     |
| 3.0 E R G E B N I S S E                              | 7     |
| 3.1 Ausgangsdiagnose Mastopathie                     | 7     |
| 3.11 Mastopathie ohne Untergliederung                | 7     |
| 3.12 Mastopathie mit morphologischer Untergliederung | 8     |
| 3.13 Mastopathie und Alter                           | 8     |
| 3.131 Mastopathie I<br>im Alter unter 40 Jahren      | 9     |
| 3.132 Mastopathie I<br>im Alter über 40 Jahren       | 9     |
| 3.14 Mastopathie<br>und erneuter operativer Eingriff | 9     |
| 3.15 Mastopathie und Antikonzeptiva                  | 10    |
| 3.2 Ausgangsdiagnose Fibroadenom                     | 11    |
| 3.21 Fibroadenom ohne morphologische Untergliederung | 11    |
| 3.22 Fibroadenom mit morphologischer Untergliederung | 11    |
| 3.23 Fibroadenom und Alter                           | 11    |
| 3.24 Fibroadenom und erneuter operativer Eingriff    | 11    |
| 3.25 Fibroadenom und Antikonzeptiva                  | 12    |
| 4.0 D I S K U S S I O N                              | 12    |
| 4.1 Einführung zur Problematik der Studie            | 12    |
| 4.11 Statistik                                       | 12    |
| 4.12 Morphologie                                     | 15    |
| 4.13 Hormonstatus                                    | 15    |

|      |                  |       |
|------|------------------|-------|
| 4.2  | Mastopathie      | 16    |
| 4.21 | Rezidivquote     | 16    |
| 4.22 | Zweitoperation   | 19    |
| 4.23 | Entartungsrisiko | 19    |
| 4.24 | Konsequenz       | 21    |
| 4.25 | Antikonzeptiva   | 22    |
| 4.3  | Fibroadenom      | 23    |
| 4.31 | Rezidivquote     | 23    |
| 4.32 | Zweitoperation   | 23    |
| 4.33 | Entartungsrisiko | 24    |
| 4.34 | Antikonzeptiva   | 24    |
| 5.0  | ZUSAMMENFASSUNG  | 24-26 |
| 6.0  | LITERATUR        | 27-30 |

## A N H A N G

Tabellen 1-7

Abbildungen 1-4

Zahlentabellen zu Abb. 2-4

Fragebogenmuster

Lebenslauf

## 1.0 E I N L E I T U N G

### 1.1 Einführung

Die nicht abgeschlossene Fragestellung, ob und in welcher Form die Langzeitanwendung von peroralen hormonalen Antikonzeptiva einen wesentlichen Einfluß auf das Brustdrüsengewebe ausübt, war und ist Anlaß für eine zumindest 15 Jahre geplante Verlaufsstudie. Das Hauptaugenmerk ist dabei zunächst auf die Frage ausgerichtet, ob und in welcher Form die Mastopathie und das Fibroadenom als Risikokrankheit zu betrachten sind.

Das Zeitlimit wird für erforderlich gehalten, da die auf bioptischer Grundlage ermittelte Altersverteilung von Frauen mit Mastopathie durchschnittlich um 15 Jahre gegenüber den Frauen mit Carcinom vorverlegt ist (Abb. 1).

Damit wird eine hypothetische Latenzzeit zwischen Mastopathie und Carcinom im Auge behalten.

Zunächst sind über 6 Jahre lang (1969 bis 1976) Frauen im Alter bis zu 55 Jahren in eine Erfassungsstudie aufgenommen worden. Dieses Ausgangskollektiv ist aufgebaut mit Patientinnen, die sich einem exploratorischen chirurgischen Eingriff zur histologischen Abklärung eines unklaren oder verdächtigen klinischen, physikalischen (radiologischen) oder zytologischen Vorbefundes unterzogen haben, wobei die histomorphologische Diagnose am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt worden ist.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Basisstudie war lediglich

- a) bekannte Adresse der Patientin,
- b) Lebensalter nicht über 55 Jahre,
- c) pathologisch-anatomische Diagnose: Fibroadenom oder Mastopathie.

Die Frauen waren im Großraum München sowie in der Landregion bis 200 km Entfernung seßhaft.

Eine weitere Selektion ist nicht erfolgt.

In einer umfangreichen Fragebogenaktion in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Ing. H. SEIDEL, jetzt Rechenzentrum des Klinikum Großhadern der LMU München, sind zahlreiche Fragen zur gynäkologischen Anamnese, zur Medikamentenanamnese und zur Mammaanamnese erhoben worden. Bei ausreichender Beantwortung sind die Patientinnen unter Code-Nummern registriert und für weitere nachfolgende Suchprogramme vorgemerkt worden.

Insgesamt konnten auf diesem Weg die Adressen von 2362 Frauen mit der vorgegebenen Diagnose Fibroadenom oder Mastopathie für weitere Erhebungsstudien gesammelt werden.

## 1.2 Fragestellung

Eine erste Übersicht über eine zweite Fragebogenaktion nach einer Verweildauer bzw. Beobachtungszeit bis zu 5 Jahren mit 568 Frauen hat Herr Dr. med. dent. O. GEHM in seiner Dissertationsarbeit 1978 an der LMU München gegeben.

Die hier vorliegende Arbeit ist analog der GEHM'schen Arbeit aufgebaut, um mit weiterem Zahlenmaterial eine nun sicherere Trendangabe auswerten zu können.

Das Augenmerk ist hierbei ausgerichtet auf die Fragen

- a) Mit welcher Häufigkeit müssen Frauen nach lokaler Entfernung eines manifesten Fibroadenom- oder Mastopathieherdes mit erneuten merkbaren Brustdrüsenveränderungen rechnen?
- b) Mit welchen nachfolgenden Diagnosen muß gerechnet werden, soweit es sich um erneute histologische Untersuchungen handelt?
- c) Gibt es eine Abhängigkeit der Rezidivquoten und Rezidivdiagnosen von der Einnahme sog. Ovulationshemmer?



## 2.0 MATERIAL UND METHODIK

### 2.1 Patientenzahl

578 Frauen von insgesamt 2362 Frauen mit einer im Alter bis zu 55 Jahren histologisch verifizierten Diagnose Fibroadenom oder Mastopathie aus den Erfassungsjahren 1973 und 1974 sind in diese zweite Erhebungsstudie aufgenommen worden.

366 Personen (63%) haben unmittelbar geantwortet; eine Frau war inzwischen an den Folgen einer Polyarthrititis verstorben. 211 Personen (37%) fallen einer sog. primären Versagergruppe zu. Bei 52 Personen ist dabei der Fragebogen mit dem Bundespostvermerk "unbekannt verzogen" in den Rücklauf eingegangen (Tab. 1). Auf eine wiederholte schriftliche Anfrage bei den restlichen 159 Frauen ist verzichtet worden. Statt dessen sind hiervon 60 Stichproben ausgewählt und persönlich für ein Interview aufgesucht worden. Hierbei hat sich ergeben, daß inzwischen der Großteil ( $56/60=93\%$ ) nicht mehr unter der bekannten Adresse erreichbar war, die Bundespost Briefe aber offenbar trotz eindeutigen Absenders nicht zurückgesendet hat. Hochgerechnet würde dies bedeuten, daß von 7% der 159 Frauen (n 11) bewußt eine Beantwortung negiert worden ist. Bei 4 Frauen konnte aber im Rahmen der Stichprobe noch eine Interviewantwort gewonnen werden, so daß 7 Frauen als bewußte Verweigerer einzustufen sind. Hervorzuheben ist, daß bei den nachträglich erreichten 4 Patientinnen keine Carcinome entwickelt waren, und somit nicht anzunehmen ist, daß eine Antwort wegen inzwischen malignen Geschehens unterblieben ist.

Das mittlere Lebensalter beträgt in der zweiten Erhebungsstudie 40 Jahre (14-57 Jahre). Die Altersbereiche 14-19 Jahre und 20-29 Jahre waren mit 3% bzw. 11% am schwächsten vertreten. Die stärksten Gruppen waren bei 30-39 Jahren

mit 27% und 40-50 Jahren mit 43%.

Die Erhebungsstudie ist nach einer mittleren Verlaufszeit von 54 Monaten (mindestens 43, max. 65) zur vorausgegangen Brustdrüsenoperation erfolgt.

## 2.2 Datenerhebung (siehe Fragebogen als Anlage)

Folgende Fragen sind gezielt erhoben worden; der Wortlaut ist so formuliert gewesen, daß Trivialantworten nicht möglich waren.

Im einzelnen sind abgefragt worden:

- a) Wiedererkrankung (subjektiv/objektiv) mit Lokalisations- und Zeitangabe
- b) Zweitoperation mit Lokalisations- und Zeitangabe
- c) Behandelnder Arzt
- d) Sexualanamnese (Regelblutung - Schwangerschaften - Geburten)
- e) Eierstockoperationen mit Zeitangabe
- f) Medikamentenanamnese bezüglich Ovulationshemmergebrauch mit Zeitangabe

## 2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte in folgenden Schritten:

- a) Manuelle Übertragung der Informationen aus den Fragebogen auf maschinell lesbare Belege mittels eines geeigneten Code
- b) Erstellen einer Häufigkeitsverteilung (Firma Infratest München), die Auskunft über die Art und Anzahl der vorgenommenen Codierungen gibt
- c) Überprüfung der Daten auf ihre Gültigkeit und Korrektur fehlerhafter Lochkarten
- d) Beantwortung der interessierenden Fragen anhand der erhaltenen Computerauswertung

- e) Nochmalige Kontrolle und Vergleich der Computerauswertung mit den manuell erstellten Ergebnissen auf den maschinell lesbaren Belegen

Zum Vorgehen bei der Ermittlung der Rezidivquoten ist folgende Bemerkung anzubringen:

Der direkt vergleichbare Beobachtungszeitraum ist nicht länger als 43 Monate, weil bis zu diesem Zeitpunkt die Fallzahl konstant bleibt; danach muß die Anzahl der Fälle, die als 100% angesehen wird, um die Zahl der Fälle verringert werden, deren maximale Beobachtungszeit kleiner als der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs ist.

## 2.4 Ausgangsdiagnose

Berücksichtigt sind lediglich Patientinnen mit den pathologisch-anatomischen Diagnosen Mastopathie und Fibroadenom; dabei sind nach histomorphologischen Kriterien Subklassifizierungen in Mastopathie I - III und Fibroadenom I - II vorgenommen worden.

Mastopathie I bedeutet eine abnorme Umbildung des Drüsenkörpers ohne zusätzliche ungewöhnliche Zellproliferation im Gang-Läppchen-System. Dazu zählen die Bilder wie plumpe oder sklerosierende Adenose, fibröse oder zystische Dysplasie.

Mastopathie II bedeutet, daß zusätzlich eine auffällige Epitheliose entwickelt ist (proliferierende Mastopathie) ohne Kriterien einer Atypie am Zellverband.

Mastopathie III hingegen bedeutet, daß eine Epitheliosis mit zusätzlicher Atypie im Zellverband und an den Zellen auffällig ist.

Eine weitere Untergliederung nach Lokalisation der Epitheliosis in großen, mittleren oder kleinen Gängen ist

nicht vorgenommen worden, auch ist nicht die Ausdehnung der Gewebsalteration gesondert vermerkt. Es handelt sich also um eine Qualitätsangabe mit der Vorstellung, daß eine proliferierende Mastopathie (Mastopathie II und Mastopathie III) im Mittel ein höheres Entartungsrisiko als die einfache Mastopathie (Mastopathie I) hat (PRECHTEL). Nach ähnlichen Kriterien sind die Fibroadenome unterteilt worden.

Fibroadenom I bedeutet, daß eine knotenförmige Proliferation der Gänge und des begleitenden Mantelbindegewebes zugrunde liegt, ohne daß eine ungewöhnliche intrakanalikuläre Zellproliferation hinzukommt.

Fibroadenom II gibt darüber hinaus eine deutlich verstärkte Epitheliosis im Gangsystem an.

Nicht berücksichtigt ist eine weitere Unterteilung nach Größe des Tumors oder nach konventioneller Untergliederung in peri- oder intrakanalikuläre Form. Auch ist nicht unterschieden worden, ob bereits ältere hyalinisierte Fibroadenome oder floride Fibroadenome mit mucopolysaccharidreichem Stroma zur Untersuchung gekommen sind.

Die histologische Aufarbeitung ist in üblicher Routinediagnostik erfolgt. Sämtliche Schnittpräparate sind von einem Untersucher gemustert worden, eine alleinige Auswertung der schriftlichen Routinediagnosen ist nicht vorgenommen worden.

Die auszuwertenden Ausgangsdiagnosen verteilen sich auf  
245 Frauen mit Mastopathie I

37 Frauen mit Mastopathie II

29 Frauen mit Mastopathie III

56 Frauen mit Fibroadenom I

20 Frauen mit Fibroadenom II

Das ergibt 387 Diagnosen, dabei waren bei 17 von 370 Patientinnen zwei chirurgische Diagnosen (Mastopathie und Fibroadenom) relevant.

Die prozentuale Verteilung der Diagnosen deckt sich weitgehend mit der Diagnoseverteilung bei den ursprünglich angeschriebenen Personen.



Knapp 31% der Frauen gebrauchten orale hormonale Antikonzeptiva, wobei 30% der Frauen mit Mastopathie (n 92) und 36% der Frauen mit Fibroadenom (n 27) Ovulationshemmer über längere Zeit, im Durchschnitt 28 Monate, eingenommen haben.

Die gebräuchlichsten Medikamente, zum Teil im Wechsel, waren Eugynon mit 32%, Neogynon mit 14%, Lyndiol mit 13%, Ovanon mit 12%.

Das Durchschnittsalter bei Mastopathie I beträgt knapp 40 Jahre, bei Mastopathie II 44 Jahre, bei Mastopathie III 46 Jahre, bei Fibroadenom I 31 Jahre, bei Fibroadenom II 37 Jahre.

### 3.0 E R G E B N I S S E

Mit dem Begriff "Rezidiv" ist ausgesagt, daß an der Brust wiederum Beschwerden wie Schmerzen oder Mamillensekretion auftreten, optische oder palpatorische Gewebsveränderungen wiederum zum Vorschein kommen oder auffällige mammographische Befunde gesichtet werden. Rezidivkrankung bedeutet aber keineswegs, daß ein erneuter chirurgischer Eingriff notwendig geworden ist. Es sind also subjektive und nur zum Teil objektive Befunde zusammengefaßt. Nur in einem kleinen Prozentsatz (7%) erfordert der erneut auffällige Organbefund eine histomorphologische Abklärung (siehe später). Ausgewertet wird eine Beobachtungszeit bis zu 65 Monaten.

#### 3.1 Ausgangsdiagnose Mastopathie

311 Personen mit der Diagnose Mastopathie konnten für die Auswertung gewonnen werden (Tab. 2).

##### 3.1.1 Mastopathie ohne Untergliederung

Knapp 14% (43/311) der Personen geben innerhalb von 28

Monaten und knapp 32% kumulativ innerhalb von 65 Monaten wiederum Beschwerden oder Auffälligkeiten an der Brust an. Im Mittel beträgt die beschwerdefreie Phase aber 49 Monate. In der Tat ist die Intervallphase höher, da die Frauen ohne erneute Beschwerden fiktiv auf die Beobachtungszeit von 65 Monaten begrenzt werden.

### 3.1.2 Mastopathie mit morphologischer Untergliederung

Bei Untergliederung in die histomorphologischen Diagnosen Mastopathie I - III ist die Rezidivquote bei Mastopathie I (n 245) 14% bis 28 Monate und 31% kumulativ bis 6 Jahre; die entsprechenden Prozentwerte bei Mastopathie II (n 37) lauten 19% bzw. 41% und bei Mastopathie III (n 29) 14% bzw. 24%.

Die beschwerdefreien Phasen sind nahezu identisch mit 49,3 Monaten bei Mastopathie I, 48,8 Monaten bei Mastopathie II sowie 50,2 Monaten bei Mastopathie III. Zum Vergleich ist eine zusätzliche Subklassifizierung nach betont pro- oder regressiver oder gemischt pro- und regressiver Dysplasie vorgenommen worden. Hierbei weisen die Frauen mit überwiegend progressiver, also betont adenoseartiger Dysplasie (n 108) in 11% nach 28 Monaten und in 26% nach 65 Monaten Rezidive auf; bei betont regressiver, also überwiegend fibrös-zystischer Mastopathie (n 148) erscheinen in 15% nach 12 Monaten und in 38% nach 65 Monaten Rezidive. Bei den Mischformen (n 72) betragen die entsprechenden Werte 13% bzw. 38%. In Kombination ergibt sich hieraus, daß die höchste Rezidivquote bei regressiver Mastopathie mit intraductaler Epithelproliferation, die niedrigste Rezidivquote hingegen bei progressiver Mastopathie mit atypischer intraductaler Epithelproliferation war.

### 3.1.3 Mastopathie und Alter

Das mittlere Lebensalter bei der Ausgangsdiagnose Masto-

pathie I beträgt knapp 40 Jahre, bei Mastopathie II 44 Jahre und bei Mastopathie III 46 Jahre.

### 3.1.31 Mastopathie I im Alter unter 40 Jahren

Bei den Frauen, die jünger als 40 Jahre waren (n 125), haben nach 28 Monaten 22, nach 65 Monaten kumulativ 41 von 125 wiederum Beschwerden angegeben.

### 3.1.32 Mastopathie I im Alter über 40 Jahren

Bei den über 40jährigen Frauen (n 120) haben 10 nach 28 Monaten und kumulativ 24 nach 65 Monaten wiederum Beschwerden.

Eine weitere Aufschlüsselung nach proliferierender Mastopathie ist wegen zu geringer Fallzahl unterblieben.

### 3.1.4 Mastopathie und erneuter operativer Eingriff

Bei 26 von 311 Personen (8,4%) ist innerhalb einer 65monatigen Laufzeit zur Abklärung der Rezidiverkrankung bzw. einer erneuten auffälligen Gewebsveränderung an der ipsilateralen Brust ein exploratorischer chirurgischer Eingriff für nötig gehalten worden (Tab. 3). 19 Frauen hatten die Ausgangsdiagnose Mastopathie I ( $19/245 = 7,8\%$ ), drei Frauen Mastopathie II ( $3/37 = 8,1\%$ ) und vier Frauen Mastopathie III ( $4/29 = 13,8\%$ ). Folgende pathologisch-anatomische Diagnosen sind ermittelt worden (Tab. 4): Bei 311 Frauen ist dreimal ein Fibroadenom, 21mal eine Mastopathie, einmal ein Carcinom histologisch nachgewiesen worden; in einem weiteren Fall ist die histomorphologische Diagnose nicht eruierbar gewesen.

### 3.15 Mastopathie und Antikonzeptiva

Unter Heranziehung des Parameter Ovulationshemmer sind vier Subpopulationen möglich. Für sich betrachtet werden Frauen, die vor und nach der Erstoperation, nur vor oder nur nach der Erstoperation die "Pille" längerfristig eingenommen haben und schließlich Frauen ohne jeglichen Medikamentengebrauch (Tab. 5).

42 Patientinnen gebrauchten orale hormonale Antikonzeptiva sowohl vor wie auch nach dem ersten operativen Brustdrüseneingriff; die Rezidivquote beträgt 16% innerhalb von 28 Monaten und steigt kumulativ auf 35% innerhalb von 65 Monaten an.

58 Patientinnen nahmen zwar bis zur Erstoperation Ovulationshemmer, danach aber nicht mehr; hierbei werden in 10% nach 28 Monaten und in 20% nach 65 Monaten Rezidivbeschwerden beobachtet. Nur 6 Frauen nahmen erstmals nach der exploratorischen Operation Antikonzeptiva.

205 von 311 Frauen nahmen überhaupt keine Kontrazeptiva; hier steigt die Rezidivquote von 14% nach 28 Monaten auf 35% nach 65 Monaten an.

Betrachtet man nur die Frauen mit Mastopathie I, die keine Ovulationshemmer anwendeten (n 160), ergibt sich ein Rezidivwert von 12% bzw. 35%; im Vergleich dazu lauten die Werte bei Frauen mit Mastopathie I und Ovulationshemmer (n 85) 15% bzw. 26%.

Bei Frauen mit proliferierender Mastopathie (MII + MIII) und ohne Ovulationshemmer (n 51) ergeben sich Rezidivwerte von 20% und 31%; in der Gruppe mit Ovulationshemmern sind nur 15 Personen, damit ist eine Auswertung nicht möglich.



### 3.2 Ausgangsdiagnose Fibroadenom

118 Frauen mit der Erstdiagnose Fibroadenom (94 Fibroadenom I, 24 Fibroadenom II) sind in die zweite Fragebogenaktion eingegangen, 76 Personen (56 Fibroadenom I, 20 Fibroadenom II) konnten für die Auswertung gewonnen werden (Tab. 6).

#### 3.21 Fibroadenom ohne morphologische Untergliederung

13% (10/76) der Frauen geben innerhalb von 28 Monaten wiederum Beschwerden an, die Ziffer steigt auf 35% nach bis 65monatiger Beobachtungszeit.  
Im Mittel beträgt die beschwerdefreie Phase 49 Monate.

#### 3.22 Fibroadenom mit morphologischer Untergliederung

Das Durchschnittsalter bei Fibroadenom I beträgt 33 Jahre, bei Fibroadenom II 37 Jahre.

Bei Untergliederung in Fälle mit Fibroadenomen ohne zusätzliche ungewöhnliche intrakanalikuläre Epitheliose (Fibroadenom I) lautet die Rezidivquote bei 56 Personen 16% nach 28 Monaten und 42% nach 65 Monaten, bei proliferierenden Fibroadenomen (n 20 Fibroadenom II) entsprechend 5% und 10%. Die beschwerdefreien Phasen sind mit 49 und 50 Monaten im Mittel identisch.

#### 3.23 Fibroadenom und Alter

Eine Differenzierung nach der Altersgrenze 40 Jahre entfällt, da die meisten Frauen jünger als 40 Jahre waren.

#### 3.24 Fibroadenom und erneuter operativer Eingriff

Bei 3 von 76 Frauen, ausschließlich mit der Diagnose

Fibroadenom I, ist ein erneuter exploratorischer chirurgischer Eingriff für notwendig erachtet worden. Das ergibt bezogen auf Fibroadenom I in 5% (3/56) eine Zweitoperation. Dabei sind einmal wiederum ein Fibroadenom und zweimal eine Mastopathie diagnostiziert worden; Carcinome sind nicht erschienen (Tab. 4).

### 3.25 Fibroadenom und Antikonzeptiva

Unter Heranziehung der Parameter Ovulationshemmer sind drei Subpopulationen mit jeweils geringer Fallzahl zum Vergleich aufstellbar (Tab. 5).

14 Frauen gebrauchten durchwegs Kontrazeptiva, die Rezidivquote von 14% war nach 28 Monaten Beobachtungszeit konstant.

Weitere 14 Frauen hatten nur bis zur Erstoperation Antikonzeptiva eingenommen, die Rezidivquote stieg von 14% nach 28 Monaten auf bis 43% nach 65 Monaten an, ähnlich waren die Ergebnisse bei Frauen (n 41) mit 15% bzw. 41%, die überhaupt keine "Pille" gebrauchten.

Betrachtet man im Vergleich nur die Personen, die keine Ovulationshemmer anwendeten (n 33), ergibt sich eine Rezidivquote von 15% bzw. 51% gegenüber 17% bzw. 39% bei Personen mit Ovulationshemmern (vor und/oder nach Operation).

## 4.0 D I S K U S S I O N

### 4.1. Einführung zur Problematik der Studie

#### 4.11 Statistik

Die Festlegung des Entartungsrisikos einer bestimmten

Krankheit, die primär als gutartig imponiert, der man aber einen Umschlag in Bösartigkeit unterstellt, ist mit Sicherheit nur in prolektiven Studien zu ermitteln.

Eine aus der Sicht des Statistikers ideale Voraussetzung wäre die Verlaufsbeobachtung von zwei Populationen, die sich lediglich durch den Organbefund unterscheiden. Das würde bei der Abklärung, ob die Mastopathie in ein Carcinom übergeht, bedeuten, daß eine Kontrollpopulation mit einer durch Mastopathie gekennzeichneten Population verglichen wird. Ein derartiges Vorgehen ist jedoch nicht ohne Einschränkung realisierbar, da die Diagnose Mastopathie ohne Hinzuziehung morphologischer Untersuchungen nicht in jedem Fall eindeutig belegt ist, und darüber hinaus Frauen mit völlig normalem Brustdrüsenbefund nur bedingt existent sind. In der Tat könnte lediglich eine Gruppe mit klinisch manifestem Organbefund in Vergleich zu einer subjektiv und objektiv symptomlos und damit gesund erscheinenden Gruppe gesetzt werden.

In der hier erfolgten Versuchsanordnung ist eine Selektion vorgenommen, da nur Frauen beobachtet werden, die einen derartig auffälligen Organbefund hatten, daß eine chirurgische Intervention zur Ermöglichung einer exakten morphologischen Diagnose in Kauf genommen worden ist. Ein Vergleich dieser Patientengruppe mit klinisch gesund erscheinenden Personen ist wiederum problematisch, da die operierten Frauen mit Entfernung des auffälligen Gewebsherdes zum Teil wenigstens wieder als gesund betrachtet werden müssen. Wegen des Unabwägbaren wird auf eine eigentliche Kontrollgruppe verzichtet, dafür eine vergleichende Betrachtung von unterschiedlichen Schweregraden einer Grunddiagnose bei gleicher operativer Primärbehandlung angestrebt. Der Schwerpunkt bei der Gruppenbildung liegt auf der histomorphologisch gesicherten Diagnose. Bis zur

morphologischen Befundgabe ist Gleichheit gewahrt unter Außerachtlassung der ärztlichen Begründungen, die zur Operation geführt haben. Die Einheit geht bis zum operativen Eingriff mit Entfernung der klinisch oder physikalisch auffälligen Gewebsveränderung, danach erfolgt eine Selektion durch die pathologisch-anatomische Diagnose. Offen bleiben muß, ob die Gewebealteration wirklich ganz erfaßt worden ist oder ob nicht an anderer Stelle analoge Gewebeumbildungen vorhanden sind. Diese Einschränkung außer acht lassend wird nicht mehr die eigentlich diagnostizierte Krankheit verfolgt, sondern lediglich die davon betroffen gewesene Brust. Daraus ergibt sich nur eine indirekte Stellungnahme zum Verlauf der vorgegebenen Diagnosen Fibroadenom oder Mastopathie. Verfolgt wird die Weiterentwicklung des Organs nach einmal notwendig gewordener Operation mit teilweiser Organgeweberesektion. Nicht ohne Bedenken zu klären ist damit, ob nachfolgende Beschwerden und Befunde nichts anderes als Ausdruck von noch zurückbelassenem krankhaften Gewebe sind oder ob sie die Disposition der Brust zur wiederkehrenden Erkrankung anzeigen. Davon unbeschadet erscheint ein solches Vorgehen gerechtfertigt, da die Brustdrüse ein ausgesprochen endokrin regulierbares Organ ist und im weiteren anzunehmen ist, daß sowohl das Fibroadenom wie auch die Mastopathie Folge einer Hormondisbalance, im wesentlichen der Ovarsterioide sind. Entweder liegt die Ursache in der Hormonanflutung oder in der Ansprechbarkeit des Gewebes bzw. derer Rezeptoren auf mammotrope Hormone. Demnach ist anzunehmen, daß die Anfälligkeit des Gewebes auf hormonal bedingte Umbildungen nicht unbedingt auf eine umschriebene Region beschränkt bleibt und das Organ als ganzes im Auge zu behalten ist.

#### 4.12 Morphologie

Die gewählte morphologische Subklassifizierung basiert auf der Vorstellung, daß all das, was proliferiert, auch die Möglichkeit eines Umschlages in nicht mehr steuerbare Progredienz nach sich zieht. Das zunächst beunruhigende Substrat bei den Fibroadenomen und Mastopathien ist die Epitheliose, die verstärkte Zellproliferation im Hohlraumssystem, und im weiteren die verstärkte und ungeordnete Sprossung der Milchgänge sowie die Proliferation des mesenchymalen Mantelgewebes (PRECHTEL). Daraus ergibt sich die Einteilung in die Schweregrade Mastopathie I bis III und Fibroadenom I bis II (vergleiche Absatz 2.4). Zusätzlich ist zur Kontrolle eine weitere morphologische Untergliederung dahingehend vorgenommen worden, daß betont progressive Gewebeumbildungen wie plumpe oder sklerosierende Adenose betont regressiven Gewebeumbildungen wie Fibrose und Zysten gegenübergestellt worden sind. Mit der zweifachen Auswertung sollte geprüft werden, ob die intraductale Epitheliose oder die verstärkte Gangsprossung bei der Suche nach Bezugspunkten eines möglichen Umschlages in Malignität vorrangig sind.

#### 4.13 Hormonstatus (iatrogen)

In Betracht gezogene Parameter sind das histomorphologische Muster, weiterhin das Lebensalter und der iatrogene Hormonstatus, soweit ein Bezug zur Brustdrüse wahrscheinlich ist. Im Rahmen der Medikamentenanamnese ist geprüft worden, ob zu erwarten ist, daß orale hormonale Kontrazeptiva (Kombinations- oder Sequentialpräparate) auf die Wiedererkrankung einer Brust Einfluß haben. Mit dem



bisherigen Zahlenmaterial ist es aber noch nicht möglich, auch die unterschiedliche Östrogen-Progestagen-Konstellation der einzelnen Hormonpräparate näher in Betracht zu ziehen. Es kann vorerst lediglich der Ovulationshemmer als einheitliches Merkmal gesehen werden, dem keine cocarcinogene Wirkung beim Menschen zukommen soll (GRIEM), wenngleich KWAPIEN et al. beispielsweise bei Beaglehunden nach Verabreichung oraler kontrazeptiver Steroide über zwei bis fünf Jahre in 9 von 172 Tieren in Abhängigkeit zur Mestranoldosis uni- und plurifokale Carcinome und einmal ein Sarkom produzieren konnten.

Bei direktem Vergleich mit der 1. Pilotstudie GEHM ergeben sich im wesentlichen gleiche Resultate, die zahlenmäßige Aufstockung erlaubt eine Härtung der Ergebnisse. Nachfolgende, wiederum analog aufgebaute Auswertungen des Basismaterials sollen schließlich zu einer endgültigen Antwort führen.

## 4.2 Mastopathie

### 4.21 Rezidivquote

Unter Mitverwendung des Zahlenmaterials aus der GEHM'schen Arbeit können inzwischen 799 Frauen mit einer ursprünglich bioptisch verifizierten Mastopathie bis zu 65 Monaten verfolgt werden. In knapp einem Drittel nach dieser vorerst beschränkten Beobachtung werden von den Frauen wiederum Beschwerden im Sinne eines einseitigen Spannungsgefühls, einer Gewebeverhärtung oder einer unregelmäßigen Mamillensekretion angegeben (Abb. 2).

Die freie Intervallzeit nach operativer Behandlung ist im Mittel 4 Jahre, die "Rezidive" beginnen aber schon nach 2 Monaten, um dann weitgehend linear anzusteigen. Die Neigung zu Rezidiven wird nicht bestimmt von betont

progressiv strukturierten oder proliferierenden Mastopathien. Man gewinnt aber den Eindruck, als ob die Frauen mit einfacher und überwiegend regressiver Mastopathie eher erneute Beschwerden melden; möglicherweise deswegen, weil Fibrosebezirke durch Konsistenzvermehrung eher tastbar und auch radiographisch eher faßbar werden. Die ursprünglich diagnostizierte Gewebeproliferation bedeutet keineswegs, daß gehäufte Wiedererkrankungen obligat zu erwarten sind. Auch die erneute histologische Mastopathierate bleibt mit 6-8% fast gleich (Tab. 4). Es deutet sich aber an, daß in der Altersgruppe über 40 Jahre die Rezidivquote eher niedriger wird, obgleich diese Zeitspanne mit der klimakterischen Phase zusammenfällt, der eine Bedeutung bei der Mastopathiegenese zugeschrieben wird. In der Tat liegt der Altersgipfel der Mastopathie nämlich in der 5. Dekade (Abb. 1), was durch eine Stimulation des Gewebes durch relativen oder absoluten Östrogenismus erklärt wird, währenddessen ein Luteinismus zur Proliferationsruhe beiträgt (KAISER). Hypothetisch wird weiterhin angenommen, daß eine ungehinderte Östrogenstimulation langfristig die Anfälligkeit zu einem Brustcarcinom begünstigt (KORENMAN), während normale Lutealphasen protektiv wirken. In Ergänzung dazu findet BISCHOFF zweifach erhöhte Prolactinwerte bei Frauen mit makrozystischer Mastopathie, wobei aber keine Relation zwischen Prolactin-stimulierenden Medikamenten und zystischer Mastopathie gegeben ist. Zu bemerken ist, daß diese Personen signifikant weniger Antikonzeptiva und mehr Östrogenhaltige Medikamente gebrauchten. Nicht ablesbar ist bis jetzt, ob den Antikonzeptiva nach erfolgter Probeexstirpation eine protektive Wirkung zuzuschreiben ist. Die Rezidivwerte (35% nach 65 Monaten) bei den Frauen ohne Pillengebrauch decken sich im wesentlichen mit denen bei Pillengebrauch (Abb. 3). Lediglich Frauen mit Kontrazeptiva bis zum operativen Eingriff weisen weniger häufig (20% nach 65 Monaten) Nachfolgebeschwerden auf (Tab. 5).

65 Monaten) Nachfolgebeschwerden auf (Tab. 5). LIVOLSI et al. glauben aber, ihren Ergebnissen ablesen zu können, daß nur die Mastopathieformen ohne Atypie durch Langzeitgebrauch gehemmt werden, während bei atypischen Mastopathien keine medikamentöse Beeinflussung der Epitheliosis zu erwarten ist. GREGL und Mitarbeiter haben bei Gegenüberstellung von Frauen mit Ovulationshemmern und ohne Ovulationshemmer aus klinischer Sicht unter Anwendung der Tripledagnostik (Klinik - Mammographie - Zytologie) keine statistisch untermauerte Häufigkeitsverschiebung von gutartigen Brustdrüsenerkrankungen beobachten können, was in Einklang zu bereits früheren Beobachtungen von PRECHTEL zu bringen ist. Auf der Suche nach Bezugspunkten zum Carcinom bei Frauen mit Ovulationshemmern fand LEES gewisse Abweichungen des relativen Carcinomrisikos, wenn die Pillenzeit als Variable mit eingebaut wird. Es ergab sich in einer prospektiven Studie mit Frauen im reproduktiven Alter (30-49 Jahre) ein allerdings inkonstant höheres Risiko bei der Gruppe, die bis zur Operation (recent users) Antikonzeptiva angewendet hatte im Vergleich zu den Personen mit früherem Medikamentengebrauch (former users). Daraus könnte vermutet werden, daß subklinische Carcinome durch Ovulationshemmer-Langzeitgebrauch zwar stimuliert, aber erst nach mehrjährigem Verlauf apparent werden. GROSS et al. fanden in Abschwächung zu der angesprochenen Vermutung in drei unabhängigen entsprechenden Fallkontrollstudien nach Poolung keinerlei statistische Signifikanz zwischen Art und Einnahmedauer der Pille und Carcinominzidenz, in der Einzelwertung ist aber ein höheres Risiko bei Frauen mit Pille dann nicht ohne jeden Zweifel ausgeschlossen gewesen, wenn zusätzlich eine Mastopathie vorbestanden hat. SPENCER sowie VESSEY et al. konnten in neuen epidemiologischen randomisierten Studien zwischen 1968 und 1977 keine wahrscheinlichen Abweichungen er-

kennen. Eher wurde bei VESSEY der Eindruck erweckt, als ob Ovulationshemmer auf das Carcinomwachstum hemmend wirken, da die Frauen ohne Pille im Mittel größere Carcinome und eine schlechtere Überlebenszeit hatten.

#### 4.22 Zweitoperation

Ein zweiter diagnostischer operativer Eingriff wird bei den Frauen mit Mastopathie III (5/54) in über 9%, bei den Frauen mit Mastopathie II (7/104) und Mastopathie I (47/641) in jeweils 7% vorgenommen (Tab. 4). Die harten klinischen Fakten zur operativen Indikation sind nicht darlegbar. Es bleibt aber zu überlegen, ob aufgrund der beunruhigenden Erstdiagnose proliferierende Mastopathie mit Atypie bei Aufkommen eines Rezidivs eher der Entschluß zu einer Zweitoperation fällt.

#### 4.23 Entartungsrisiko

Der vordergründigste Fragenkomplex zielt auf die Manifestation nachfolgender Carcinome ab.

Bei den 799 verfolgten Frauen (Durchschnittsalter 41 Jahre) mit der Basisdiagnose Mastopathie sind innerhalb von 5 Jahren 4 Carcinome in der ipsilateralen Brust manifest geworden.

Die hochgerechnete jährliche Inzidenz wäre danach

$$\frac{4 \text{ (Carcinome)}}{5 \text{ (Beobachtungsjahre)} \times 799 \text{ (Fallzahl)}} = 0,001 \text{ oder } 100/100000/\text{Jahr}$$

Das zu erwartende Carcinomrisiko in der weiblichen Bevölkerung der Altersklasse um 45 Jahre wird um 110/100000/Jahr angegeben (GRUNDMANN).

Die Frauen mit einem klinischen Mastopathiebild, welches zur Sicherung bei unserem gegenwärtigen diagnostischen Stand eine Abklärung durch Histologie erfordert, haben folglich im Mittel kein höheres Risiko mit sich zu tragen. Bei der Eingrenzung des komplexen Krankheitsbegriffes Mastopathie kommt aber im weiteren zum Vorschein, daß einer kleineren Gruppe mit einem Häufigkeitsanteil um 30% (PRECHTEL), gekennzeichnet durch das histomorphologische Prädikat proliferierende Mastopathie ohne/mit Atypie ein von der Norm abweichender Risikofaktor zuzuschreiben ist (Tab. 7).

Bei morphologischer Aufschlüsselung bleiben die Frauen mit einfacher Mastopathie (Mastopathie I) unter dem Normbereich; hier ergibt sich bei einem mittleren Alter von 45 Jahren ein errechnetes Carcinomrisiko von

$$\frac{2}{5 \times 641} = \frac{2}{3205} \quad \text{oder } 62/100000/\text{Jahr}$$

gegenüber einem zu erwartenden Risiko um 110/100000/Jahr.

Bei der proliferierenden Mastopathie ohne Atypie mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren errechnet sich das Risiko aus

$$\frac{1}{5 \times 104} = \frac{1}{520} \quad \text{oder } 192/100000/\text{Jahr},$$

während das zu erwartende Risiko um 115/100000/Jahr liegt.

Bei der atypisch proliferierenden Mastopathie (mittleres Alter 51 Jahre) würde das Risiko auf

$$\frac{1}{54 \times 5} = \frac{1}{270} \quad \text{oder } 370/100000/\text{Jahr}$$

ansteigen und somit mindestens dreimal höher liegen als bei der allgemeinen weiblichen Bevölkerung.



Die Hochrechnung der jährlichen Carcinominzidenz ist in der laufenden Studie bislang in Anbetracht der Fallzahlen nur bei der einfachen Mastopathie als wahrscheinlich richtig anzunehmen; bei der proliferierenden Mastopathie sollte nicht weiter als auf einen möglichen Trend hingewiesen werden, da die Basis mit zu geringer Fallzahl bestückt ist. Aber selbst unter Zusammenfassung von allen proliferierenden Mastopathien mit dann 158 Personen bleibt der Trend eines im Mittel höheren Risikos von 253/100000/Jahr gegenüber 115/100000/Jahr in der Normalbevölkerung erhalten. MONSON et al. haben in einer Langzeitstudie an mehreren hundert Frauen ein 2,5 mal höheres Entartungsrisiko nach vorausgegangener bioptisch gesicherter Mastopathie auf mindestens 30 Jahre Laufzeit nach Diagnosestellung ermittelt. HUTCHINSON findet in einer dieser Arbeit ähnlichen prospektiven Studie bei knapp 1500 Frauen mit proliferierender, nicht aber mit einfacher Mastopathie in einer bis dreizehnjährigen Beobachtung ein 2,3 mal höheres Carcinomrisiko. Demgegenüber gibt HAAGENSEN bei der zystischen (großzystischen) Mastopathie generell ein vierfach höheres Risiko an.

#### 4.24 Konsequenz

Die praktische Konsequenz, die daraus abgeleitet werden kann, ist, die Patientinnen mit einmal diagnostizierter proliferierender Mastopathie in eine Risikogruppe aufzunehmen und in der Folgezeit sorgfältig im Auge zu behalten. Da die proliferierende Mastopathie jedoch keineswegs ubiquitär und obligat progredient sein muß und das bisher ermittelte Risiko zur malignen Entartung relativ begrenzt ist, erscheint es nicht gerechtfertigt, bei umschriebenen Gewebsumbildungen chirurgisch über

das Ausmaß einer Tumor- bzw. Dysplasiegewebsexstirpation hinauszugehen. Problematischer wird die Frage einer erweiterten chirurgischen Intervention mit dem Ziel einer Drüsenkörperentfernung, wenn weitere Risikomomente hinzutreten (VON FOURNIER, MAASS). Das gilt insbesondere bei den Frauen mit plurizentrischen und rezidivierenden Mastopathiezonen, die zu wiederholten Biopsien Veranlassung gegeben haben, und auch für Frauen mit einem erfahrungsgemäß deutlich höheren Malignitätsrisiko bei bereits kontralateral diagnostiziertem Carcinom. Hierbei ist ein bis achtmal höheres Carcinomrisiko vorgegeben (RYAN), so daß der Nachweis einer proliferierenden Mastopathie die Entscheidung zur therapeutischen und prophylaktischen Drüsenkörperresektion (z.B. einfache Amputation, vollständige subcutane Mastektomie) durchaus begünstigen kann.

#### 4.25 Antikonzeptiva

Nicht eindeutig zu beantworten ist bisher anhand der Untersuchung die Frage, ob und inwieweit hormonale Kontrazeptiva bei Frauen mit Mastopathie zur Anwendung zu bringen sind (Abb. 3). Es zeigen sich keinerlei Unterschiede bei den Frauen, die prä- und postoperativ Antikonzeptiva gebrauchten im Vergleich zu denjenigen, die niemals derartige Medikamente einnahmen. Allerdings ergeben die Auswertungen einen Hinweis dahingehend, daß die Frauen möglicherweise weniger häufig Rezidive bekommen, wenn die Pille abgesetzt wird (Tab. 5). FASAL et al. finden nach Auswertung einer Studie mit über 1500 Personen, daß durch vieljährigen Ovulationshemmer-Gebrauch unabhängig vom Lebensalter die Inzidenz gutartiger Brustdrüsenerkrankungen gesenkt wird, daß aber das Wachstum präexistenter Carcinome beschleunigt wird und daß möglicherweise nach vorausgegangener Biopsie

mit einer Mastopathie-Diagnose häufiger Carcinome zu erwarten sind bei Langzeitgebrauch von oralen hormonalen Antikonzeptiva. In keinem Zusammenhang zu oralen hormonalen Antikonzeptiva sind die in dieser Studie bislang beobachteten 4 Carcinome zu sehen. (Vergleiche dazu auch Abs. 4.21).

#### 4.3 Fibroadenom

##### 4.31 Rezidivquote

Unter Heranziehung des Zahlenmaterials aus der vorausgegangenen analogen Arbeit von GEHM sind inzwischen 223 Frauen mit einem bioptisch gesicherten Fibroadenom verfolgt worden. Auch unter dieser vorgegebenen Diagnose wird eine ähnlich linear ansteigende Rezidivquote auf bis 35% innerhalb von knapp 6 Jahren evident, wobei die Frauen mit einfachen Fibroadenomen im Gegensatz zu jenen mit verstärkter Epitheliose vorrangig sind (Tab. 6).

##### 4.32 Zweitoperation

Zweitoperationen sind im Vergleich zur vorgegebenen Diagnose Mastopathie (8,4%) mit nur knapp 5% seltener, wobei in 4 von 11 Rezidiven wiederum ein Fibroadenom, im übrigen Mastopathien und ein Papillom diagnostiziert worden sind (Tab. 4). Bei den Mastopathien sind hingegen nur in 4 von 59 Fällen nachfolgend Fibroadenome gesichert worden. Eine echte Rezidivbildung ist also bei Fibroadenomen auffällig, wobei die Befunde in der Regel Ausdruck von sukzedanten plurifokalen Tumoren sind.

#### 4.33 Entartungsrisiko

In keinem Fall ist bis jetzt ein Carcinom beobachtet worden. Auch HUTCHINSON et al. können in ihrer Fallkontrollstudie nur dann gehäuft Carcinome finden, wenn ein Fibroadenom mit einer proliferierenden Mastopathie vergesellschaftet war, nicht aber bei der solidären Diagnose Fibroadenom.

#### 4.34 Antikonzeptiva

Wie schon in früheren Beobachtungen (PRECHTEL) zeigt sich auch jetzt wieder, daß den Antikonzeptiva ein günstiger Einfluß bei der Unterdrückung von Rezidiven zuzuschreiben ist (Tab. 5, 6). Die niederen Rezidivquoten sind kontinuierlich bei den Frauen mit Ovulationshemmergebrauch zu finden. Bei Zusammenlegung der Zahlen von GEHM + SCHMIDT kann diese Beobachtung aber nur bei jüngeren Frauen nachvollzogen werden, während bei Addierung aller Frauen der günstige Ovulationshemmereinfluß verloren geht (Abb. 4). Die Beobachtung deckt sich mit Untersuchungsergebnissen von LIVOLSI et al., die eine Suppression von Fibroadenom bei Antikonzeptivalangzeitgebrauch (2 Jahre und länger) feststellten, was für Fibroadenome ohne oder mit zellulären Atypien gleichermaßen Gültigkeit hat. Man hat zu diskutieren, daß eine gebremste Östrogenwirkung durch die Hormonapplikation bewirkt wird, die sich vor allem am mesenchymalen Anteil (Mantelgewebe) bemerkbar macht. Darüber hinaus kommt zur Überlegung, ob mit Blockierung von Östrogenrezeptoren wie Tamoxifen Fibroadenome unterdrückt und Regressionen erzielt werden können. Mit den derzeit gebräuchlichen hormonalen Antikonzeptiva ist kein Fibroadenomanstieg zu erwarten, wie aufgrund früherer Untersuchungen unter Heranziehung von Tierversuchen befürchtet worden ist (GOLDENBERG, FECHNER).

#### 5.0 Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit beinhaltet einen zweiten Teil-

abschnitt einer fortlaufenden Fallkontrollstudie.

Die Basispopulation ist aufgebaut aus 2300 Frauen, bei denen im Alter bis zu 55 Jahren eine Mastopathie oder ein Fibroadenom durch histologische Untersuchung gesichert worden sind.

Unter Heranziehung eines ersten Teilabschnittes (Dissertation GEHM, 1977) konnten über 1000 Frauen in die Auswertung einbezogen werden, wobei eine bis zu sechsjährige Verlaufszeit beobachtet worden ist.

In dieser Zeit geben knapp ein Drittel der Frauen erneute Beschwerden an. Bei 59 von 799 Frauen mit Mastopathie (8%) und 11 von 223 Frauen mit Fibroadenom (5%) ist eine erneute chirurgische Intervention zur Abklärung des Rezidivbildes notwendig.

Der Erstdiagnose Fibroadenom folgen in 4 von 11 Fällen wiederum ein Fibroadenom, im übrigen ein Papillom und Mastopathien.

Der Erstdiagnose Mastopathie folgen in 4 von 59 Fällen ein Fibroadenom, in weiteren 4 Fällen in ipsilaterales invasives Carcinom und im übrigen wiederum Mastopathien.

Der Gebrauch von oralen hormonalen Antikonzeptiva scheint in Einklang mit adäquater Literatur eine protektive Wirkung auf Fibroadenome auszuüben. Die Mastopathie erfährt keine ungünstige Beeinflussung durch Ovulationshemmer; möglicherweise wird aber die Neigung zu erneuter Brustdrüsenerkrankung nach vorausgegangener Mastopathie gesenkt, wenn postoperativ keine entsprechenden Medikamente mehr angewendet werden. Nicht zu beantworten ist vorerst, welcher Ovulationshemmer-Konstellation wesentliche Bedeutung zukommt.

Das ermittelte Carcinomrisiko bei der Mastopathie richtet sich nach dem histologischen Schweregrad der Epitheliose. Die Frauen mit einfacher Mastopathie (Grad I) haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein erhöhtes



Risiko, an einem Carcinom zu erkranken. Bei den Frauen mit proliferierender Mastopathie muß mit einem zweifach höheren Entartungsrisiko gerechnet werden. Dabei kommt nach weiterer Subspezifizierung der Mastopathie mit mäßig atypischer Epitheliose (Grad III) eine besondere Bedeutung zu, da hochgerechnet eine jährliche Carcinominzidenz von 370/100000 im Vergleich zur altersgleichen Kontrollgruppe mit 115/100000 festgestellt wird. Diese Aussage kann aber nur als möglicher Trend zur Kenntnis genommen werden, da die Klasse proliferierende Mastopathie vorerst mit einer sehr niedrigen Zahl (n 158) bestückt ist. Dennoch ist festzuhalten, daß Frauen mit proliferierender Mastopathie im Sinne einer ungewöhnlichen intraductalen Epithelproliferation (ca. 30% aller Fälle mit bioptisch gesicherter Mastopathie) einer Risikogruppe mit sorgfältiger klinischer Langzeitbeobachtung zugeordnet werden sollen.

## 6.0 L I T E R A T U R

BISCHOFF, J.:

Prolactin im Serum und anamnestische Daten bei Frauen mit cystischer Mastopathie.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 40, 65-71 (1980)

FASAL, E., and PAFFENBARGER, R.S.:

Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast.

J. Nat. Cancer Inst. 55, 767-773 (1975)

FECHNER, R.E.:

Breast cancer during oral contraceptive therapy.

Cancer 26, 1204-1211 (1970)

FECHNER, R.E.:

Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives. A clinical and pathologic study.

Amer. J. clin. Path. 53, 857-864 (1970)

FOURNIER von, KUTTIG, H., MÜLLER, A., KLAPP, J., OTTO, E., STOLPE, H., KUBLI, F. und HALLER, U.:

Brustkrebsfrüherkennung: Kontrolle von Risikogruppen oder Massenscreening - wer soll geröntgt werden?

Med. Welt 28, 359-363 (1977)

GEHM, O.:

Eine prospektive Untersuchung über das Fibroadenom der Mamma und die Mastopathie unter Berücksichtigung von Ovulationshemmern.

Dissertation, LMU München (1978)

GOLDENBERG, V.E., WIEGENSTEIN, L., and MOTTET, N.K.:

Florid breast fibroadenomas in patients taking oral contraceptives.

Amer. J. clin. Path. 49, 52-59 (1968)

GREGL, A., SCHAAL, H.J., WAGNER, G. und YU, D.:

Die Pille und Brustdrüsenerkrankungen.

Med. Welt 30, 120-123 (1979)

GRIEM, M.L., JENSEN, E.V., ULTMANN, J.E., and WISLER, R.W.:  
Breast cancer: A challenging problem.  
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York  
Rec. Res. Cancer Res. 42 (1973)

GROSS, C., KELSEY, J.L., HOLFORD, T.R., PAFFENBARGER, R.,  
SARTWELL, P., and WHITE, C.:  
A pooled analysis of breast cancer and oral contraceptive  
use studies.  
Amer. J. Epidemiol. 110, 367-368 (1979)

GRUNDMANN, E. und NIENHAUS, H.:  
Pathologie des Mammacarcinoms.  
Chirurg 46, 533-540 (1975)

HAAGENSEN, C.D.:  
The relationship of gross cystic disease of the breast  
and carcinoma.  
Ann. Surg. 185, 375-376 (1977)

HUTCHINSON, W.B., THOMAS, D.B., HAMLIN, W.B., ROTH, G.J.,  
PETERSON, A.V., and WILLIAMS, B.:  
Risk of breast cancer in women with benign breast disease.  
J. Nat. Cancer Inst. 65, 13-20 (1980)

KAISER, R.:  
Gestagenanwendung bei Genital- und Mammatumoren.  
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)

KORENMAN, S.G.:  
Oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer.  
Lancet 1 (8170), 700-701 (1980)

KWAPIEN, R.P., GILES, R.C., GEIL, R.G., and CASEY, H.W.:  
Malignant mammary tumors in Beagle dogs dosed with  
investigational oral contraceptive steroids.  
J. Nat. Cancer Inst. 65, 137-144 (1980)

LEES, A.W., BURNS, P.E., and GRACE, M.:  
Oral contraceptives and breast disease in premenopausal  
Northern Albetan women.  
Intern. J. Cancer 22, 700-706 (1978)

LIVOLSI, V.A., STADEL, B.V., KELSEY, J.L., HOLFORD, T.R.,  
and WHITE, C.:

Fibrocystic breast disease in oral contraceptive users:  
A histopathologic evaluation of epithelial atypia.

New Engl. J. Med. 299, 381-385 (1978)

LIVOLSI, V.A., STADEL, B.V., KELSEY, J.L., and HOLFORD, T.R.:

Fibroadenoma in oral contraceptive users.

Cancer 44, 1778-1781 (1979)

MAASS, H.:

Epidemiologie des Mammakarzinoms.

Röntgen-BI. 31, 401-404 (1978)

MONSON, R.M., YEN, S., and McMAHON, B.:

Chronic mastitis and carcinoma of the breast.

Lancet 1976/II, 224-225

PRECHTEL, K. und SEIDEL, H.:

Brustdrüsenveränderungen nach Langzeitanwendung mit  
sog. Ovulationshemmern.

Verh. dtsch. Ges. Path. 56, 529-532 (1972)

PRECHTEL, K. und SEIDEL, H.:

Der Einfluß oraler Steroidkontrazeptiva auf das Fibro-  
adenom der Mamma.

Dtsch. med. Wschr. 98, 698-702 (1973)

PRECHTEL, K.:

Allgemeine Erläuterungen zur Histomorphologie von Brust-  
drüsenerkrankungen.

Fortschr. Med. 22, 374-380 (1974)

PRECHTEL, K. und GEHM, O.:

Prospective significance of mastopathies and fibroadenomas.

In E. Grundmann und L. Beck (Eds.): Early diagnosis of  
breast cancer.

Fischer-Verlag, Stuttgart-New York (1978)

RYAN, A.J., GRISWOLD, M.H., ALLEN, E.P., KATZENSTEIN, R.,  
GREENBERG, R., KEOGH, J., and WILDER, C.:

Breast cancer in Connecticut, 1935-1953.

J. Amer. med. Ass. 167, 298-307 (1958)

SPENCER, I.D., MILLIS, R.R., and HAYWARD, J.L.:

Contraceptive steroids and breast cancer.

Brit. med. J. 1 (6119), 1024-1026 (1978)

VESSEY, M.P., DOLL, R., JONES, K., McPHERSON, K.,  
and YEATES, D.:

An epidemiological study of oral contraceptives and  
breast cancer.

Brit. med. J. 1 (6180), 1757-1758 (1979)



|                                                                             |            |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|------|
| Aufnahme<br>in 2. Erhebungsstudie                                           | 578 Frauen | 100% |
| primär<br>ausgefüllte Fragebogen                                            | 366 Frauen | 63%  |
| Ausfall durch Tod                                                           | 1 Frau     | <1%  |
| schwebende Antwort<br>(Postrücklauf wegen<br>neuer unbekannter<br>Adressen) | 52 Frauen  | 9%   |
| keine Antwort *<br>(kein Postrücklauf)                                      | 159 Frauen | 28%  |

\*

Stichprobe aus 60 von 159 Fällen hat ergeben, daß 56 Personen (93%) ebenfalls nicht mehr unter der ursprünglichen Adresse erreichbar waren; die angetroffenen 4 Personen haben im nachhinein im persönlichen Interview Auskunft gegeben.

Tab. 1a

Erste, nicht korrigierte Analyse von Ausfällen

|                                       |            |      |
|---------------------------------------|------------|------|
| Aufnahme<br>in 2. Erhebungsstudie     | 578 Frauen | 100% |
| primär<br>ausgefüllte Fragebogen      | 366 Frauen | 63%  |
| Interviewantwort                      | 4 Frauen   | 41%  |
| Ausfall durch Tod                     | 1 Frau     | 41%  |
| schwebende Antwort                    | 200 Frauen | 35%  |
| Verweigerung<br>(=echte Dunkelziffer) | 7 Frauen   | 1%   |

Tab. 1b

Zweite, korrigierte Analyse von Ausfällen

| Erstdiagnose                  | Fallzahl | Rezidivquote |               |
|-------------------------------|----------|--------------|---------------|
|                               |          | 28 Monate    | 60/65 Monate  |
| Mastopathie I-III             | 311      | (43) 13,88   | (43+41) 31,68 |
| Mastopathie I (M I)           | 245      | (32) 13,68   | (32+33) 31,48 |
| Mastopathie II (M II)         | 37       | ( 7) 18,98   | ( 7+ 5) 40,68 |
| Mastopathie III (M III)       | 29       | ( 4) 13,88   | ( 4+ 3) 24,18 |
| M I ohne Ovulationshemmer     | 160      | (19) 11,88   | (19+27) 35,18 |
| M I mit Ovulationshemmer      | 85       | (13) 15,38   | (13+ 6) 26,38 |
| M II + III ohne OH            | 51       | (10) 19,68   | (10+ 7) 31,48 |
| M II + III mit OH             | 15       |              |               |
| Mastopathie I $\leq$ 40 Jahre | 125      | (22) 17,68   | (22+19) 37,38 |
| Mastopathie I $>$ 40 Jahre    | 120      | (10) 8,58    | (10+14) 28,38 |

Tab. 2

Rezidivquote der Mastopathie unter Berücksichtigung der morphologischen Graduierung und der Medikamentenanamnese

| Erstdiagnose    | Fallzahl | Zweitoperation      |
|-----------------|----------|---------------------|
| Fibroadenom I   | 56       | n 3 $\hat{=}$ 5,4%  |
| Fibroadenom II  | 20       | _____               |
| Mastopathie I   | 245      | n 19 $\hat{=}$ 7,8% |
| Mastopathie II  | 37       | n 3 $\hat{=}$ 8,1%  |
| Mastopathie III | 29       | n 4 $\hat{=}$ 13,8% |

Tab. 3a

Notwendigkeit eines erneuten exploratorischen operativen Eingriffs zur Abklärung des Rezidivbefundes nach vorausgegangener Diagnose Fibroadenom bzw. Mastopathie innerhalb einer bis zu sechsjährigen Beobachtungszeit

| Erstdiagnose    | Fallzahl | Zweitoperation    |
|-----------------|----------|-------------------|
| Fibroadenom I   | 182      | n 10 $\cong$ 5,5% |
| Fibroadenom II  | 41       | n 1 $\cong$ 2,4%  |
| Mastopathie I   | 641      | n 47 $\cong$ 7,3% |
| Mastopathie II  | 104      | n 7 $\cong$ 6,7%  |
| Mastopathie III | 54       | n 5 $\cong$ 9,3%  |

Tab. 3b

Notwendigkeit eines erneuten exploratorischen operativen Eingriffs zur Abklärung des Rezidivbefundes nach vorausgegangener Diagnose Fibroadenom bzw. Mastopathie innerhalb einer bis zu sechsjährigen Beobachtungszeit

(Zusammenfassung der Fallzahlen GEHM und SCHMIDT)



| Ausgangsdiagnose | Rezidiivdiagnose |    |    |           | Summe  |
|------------------|------------------|----|----|-----------|--------|
|                  | FA               | M  | CA | unbekannt |        |
| Fibroadenom I    | 1                | 2  | o  | o         | 3/56   |
| Mastopathie I    | 3                | 15 | o  | 1         | 19/245 |
| Mastopathie II   | o                | 3  | o  | o         | 3/37   |
| Mastopathie III  | o                | 3  | 1  | o         | 4/29   |

Tab. 4a

Histologisch verifizierte Zweitdiagnosen an der ipsilateralen Brustdrüse in einer bis zu 65monatigen Beobachtungszeit nach vorausgegangener bioptisch gesicherter Mastopathie bzw. Fibroadenom bei Frauen im Alter bis zu 55 Jahren

| REZIDIVDIAGNOSE |                  | unbekannt | Fibroadenom | Mastopathie | Carcinom |
|-----------------|------------------|-----------|-------------|-------------|----------|
| ERSTDIAGNOSE    | (Fallzahl/Alter) |           |             |             |          |
| MASTOPATHIE I   | n 641 (45 Jahre) | 5         | 4           | 36 (5,6%)   | 2 (0,3%) |
| MASTOPATHIE II  | n 104 (49 Jahre) | 0         | 0           | 6 (5,8%)    | 1 (1,0%) |
| MASTOPATHIE III | n 54 (51 Jahre)  | 0         | 0           | 4 (7,5%)    | 1 (1,9%) |

Tab. 4b

Nachfolgendes Carcinom nach histologisch verifizierter Mastopathie innerhalb einer bis sechsjährigen Beobachtungszeit bei Frauen im Alter bis zu 60 Jahren  
(Zusammenfassung der Ergebnisse GEHM und SCHMIDT)

| Ausgangsdiagnose | Rezidiivdiagnose |    |    |           | Summe  |
|------------------|------------------|----|----|-----------|--------|
|                  | FA               | M  | CA | unbekannt |        |
| Fibroadenom I    | 3                | 4  | 0  | 2         | 9/182  |
| Fibroadenom II   | 1                | 0  | 0  | 0         | 1/41   |
| Mastopathie I    | 4                | 36 | 2  | 5         | 47/641 |
| Mastopathie II   | 0                | 6  | 1  | 0         | 7/104  |
| Mastopathie III  | 0                | 4  | 1  | 0         | 5/54   |

Tab. 4c

Histologisch verifizierte Zweitdiagnosen an der ipsilateralen Brustdrüse in einer bis zu 65monatigen Beobachtungszeit nach vorausgegangener bioptisch gesicherter Mastopathie bzw. Fibroadenom bei Frauen im Alter bis zu 55 Jahren

(Zusammenfassung der Fallzahlen GEHM und SCHMIDT)

Mit OH vor 1. Operation und mit OH nach 2. Operation

| Erstdiagnose | Fallzahl | Rezidivquote |                |
|--------------|----------|--------------|----------------|
|              |          | 28 Monate    | 60/65 Monate   |
| M I - III    | 42       | ( 7 ) 16,3%  | ( 7+ 2 ) 35,2% |
| FA I - II    | 14       | ( 2 ) 14,3%  | ( 2 ) 14,3%    |

Mit OH vor 1. Operation und ohne OH nach 2. Operation

| Erstdiagnose | Fallzahl | Rezidivquote |                |
|--------------|----------|--------------|----------------|
|              |          | 28 Monate    | 60/65 Monate   |
| M I - III    | 58       | ( 6 ) 10,0%  | ( 6+ 5 ) 20,2% |
| FA I - II    | 14       | ( 2 ) 14,3%  | ( 2+ 4 ) 42,9% |

Ohne OH vor 1. Operation und ohne OH nach 2. Operation

| Erstdiagnose | Fallzahl | Rezidivquote |                |
|--------------|----------|--------------|----------------|
|              |          | 28 Monate    | 60/65 Monate   |
| M I - III    | 205      | (28) 13,7%   | (28+33) 34,6%  |
| FA I - II    | 41       | ( 6 ) 14,6%  | ( 6+ 4 ) 41,2% |

Ohne OH vor 1. Operation und ohne OH nach 2. Operation

| Erstdiagnose | Fallzahl | Rezidivquote |              |
|--------------|----------|--------------|--------------|
|              |          | 28 Monate    | 60/65 Monate |
| M I - III    | 6        | -            | -            |
| FA I - II    | -        | -            | -            |

Tab. 5

Rezidivverhalten bei Patientinnen mit Mastopathie I - III  
bzw. Fibroadenom I - II und Ovulationshemmer (OH)

| Erstdiagnose               | Fallzahl | Rezidivquote |               |
|----------------------------|----------|--------------|---------------|
|                            |          | 28 Monate    | 60/65 Monate  |
| Fibroadenom I - II         | 76       | (10) 13,2%   | (10+ 8) 35,1% |
| Fibroadenom I (FA I)       | 56       | ( 9) 16,1%   | ( 9+ 7) 42,3% |
| Fibroadenom II (FA II)     | 20       | ( 1) 5,0%    | ( 1+ 1) 10,0% |
| FA I ohne Ovulationshemmer | 33       | ( 5) 15,2%   | ( 5+ 4) 51,0% |
| FA I mit Ovulationshemmer  | 23       | ( 5) 17,4%   | ( 5+ 4) 39,1% |

Tab. 6  
Rezidivquote des Fibroadenoms der Mamma unter Berücksichtigung der morphologischen Graduierung und der Medikamentenanamnese

| D I A G N O S E (Alter)    | errechnetes<br>CARCINOMRISIKO | zu erwartendes<br>CARCINOMRISIKO | Abweichung<br>von Norm |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| MASTOPATHIE I (45 Jahre)   | 62/100000 jhrl.               | 110/100000 jhrl.                 | < 1                    |
| MASTOPATHIE II (49 Jahre)  | 192/100000 jhrl.              | 115/100000 jhrl.                 | + 1.7                  |
| MASTOPATHIE III (51 Jahre) | 370/100000 jhrl.              | 115/100000 jhrl.                 | + 3.2                  |

Tab. 7

Errechnetes Carcinomrisiko bei Frauen im Alter bis zu 60 Jahren nach bioptisch gesicherter Mastopathie unterschiedlicher Schweregrade

Fallzahl: 799 Frauen, davon 4 Personen mit nachfolgendem manifesten Carcinom  
 Region: Großraum München  
 Beobachtungszeit: 1973 - 1979



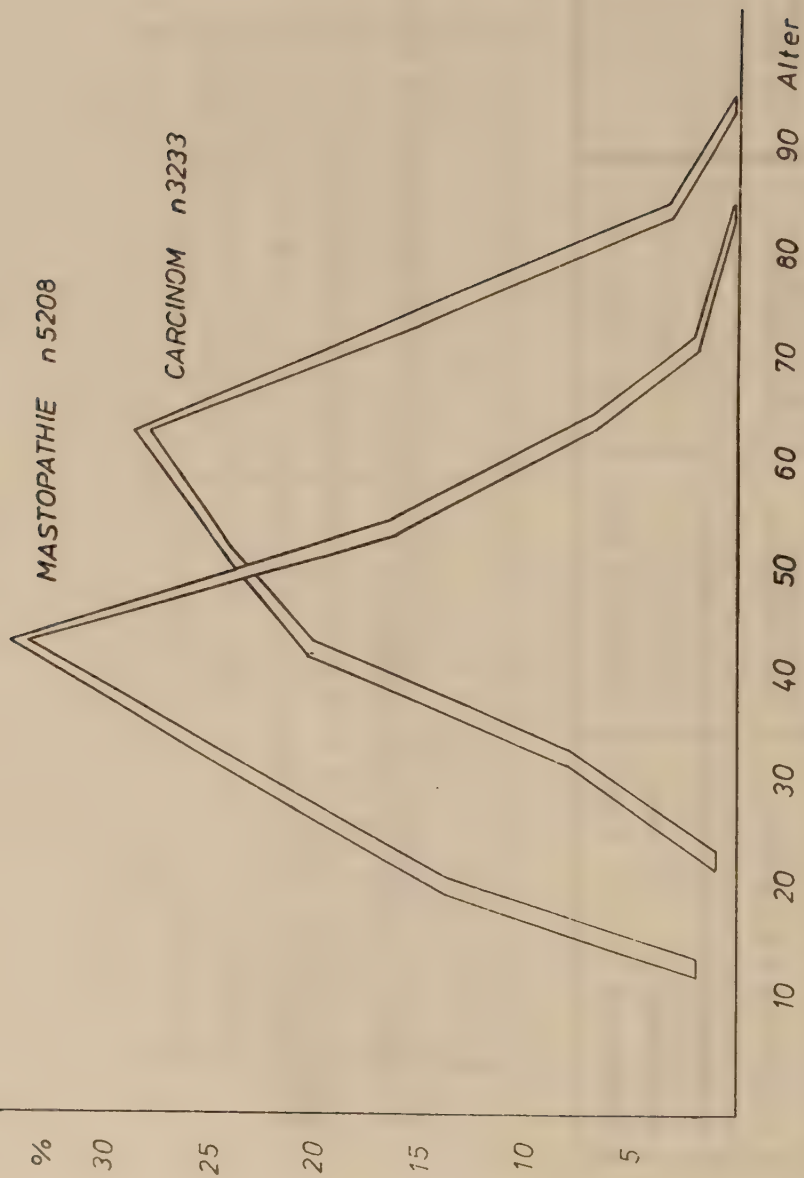


Abb. 1  
 Altersverteilung der Mastopathie und des Fibroadenom der Mamma bei Biopsiediagnosen

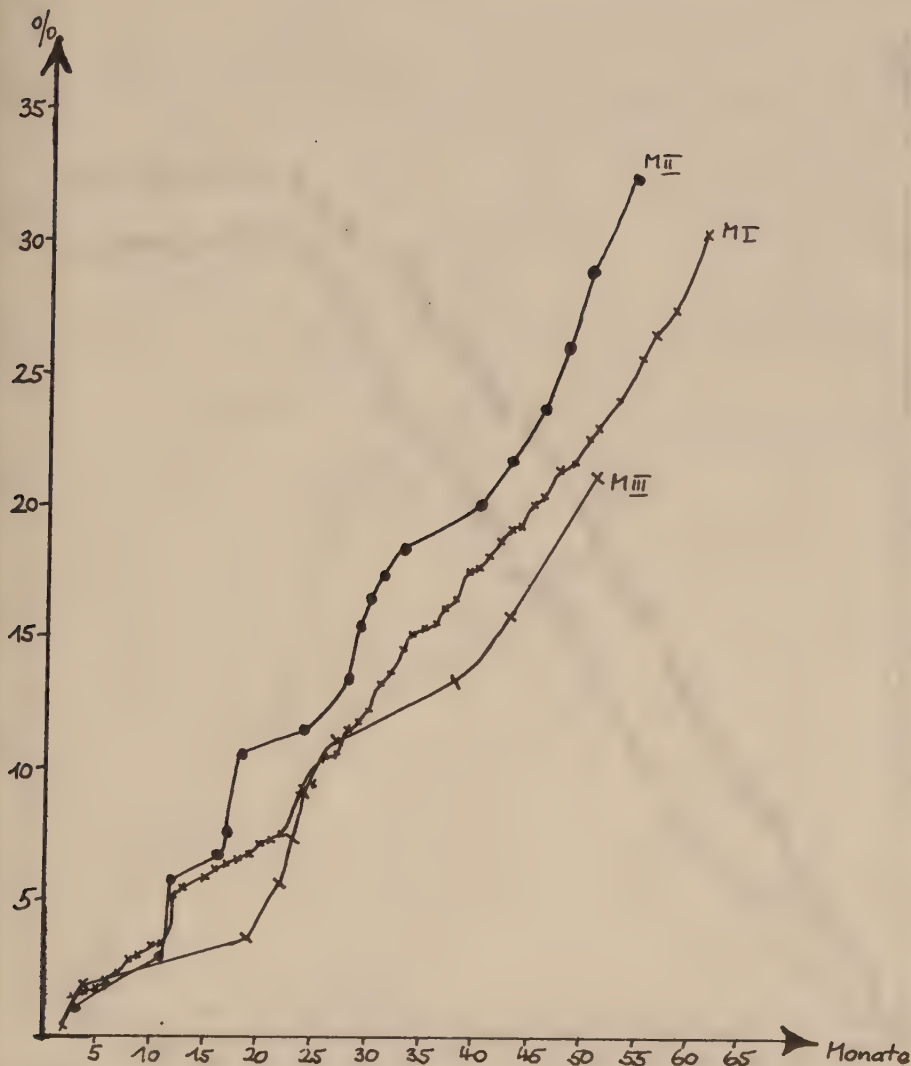


Abb. 2

Anfälligkeit für erneute Brustdrüsenbeschwerden  
bei Frauen nach histologisch gesicherter Mastopathie  
in einer bis zu sechsjährigen Beobachtungszeit:

Mastopathie I (einfache Mastopathie), Fallzahl = 64

Mastopathie II (proliferierende Mastopathie ohne Atypie), Fallzahl = 104

Mastopathie III (proliferierende Mastopathie mit Atypie), Fallzahl = 54

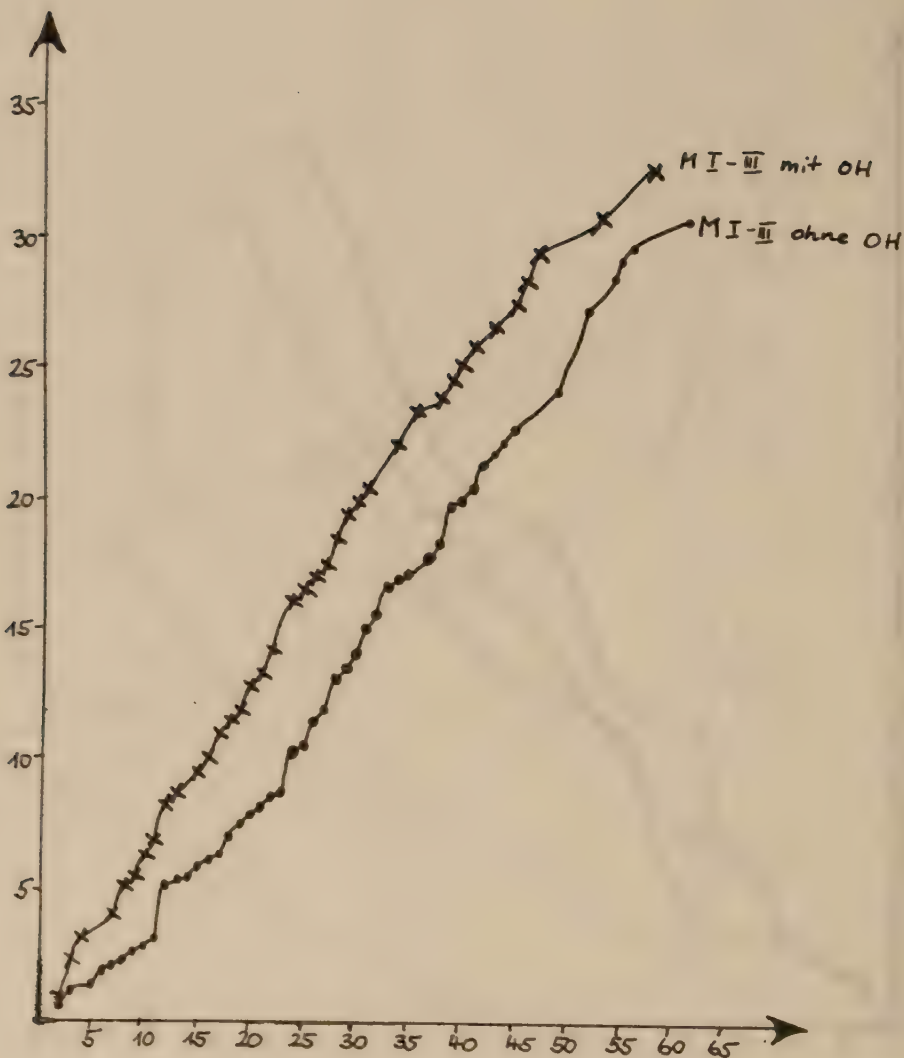


Abb. 3

Anfälligkeit für erneute Brustdrüsenbeschwerden  
bei Frauen nach histologisch gesicherter Mastopathie  
in einer bis zu sechsjährigen Beobachtungszeit.

- Mastopathie I - III ohne Ovulationshemmer, Fallzahl = 581
- \*—\* Mastopathie I - III mit Ovulationshemmer, Fallzahl = 218

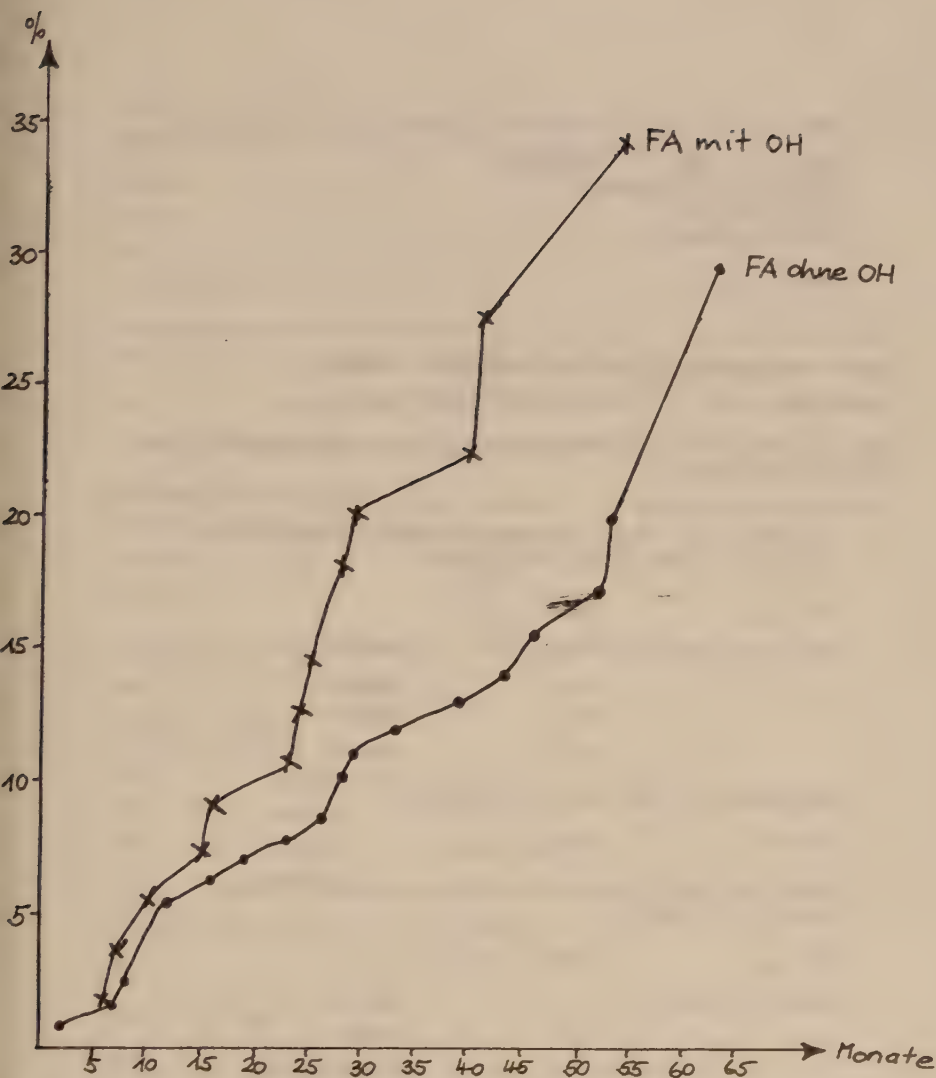


Abb. 4

Anfälligkeit für erneute Brustdrüsenbeschwerden  
bei Frauen nach histologisch gesichertem Fibroadenom (FA)  
in einer bis zu sechsjährigen Beobachtungszeit

- Personen ohne Gebrauch von  
oralen hormonalen Antikonzeptiva (ohne OH), Fallzahl = 127
- x Personen mit Gebrauch von  
oralen hormonalen Antikonzeptiva (mit OH), Fallzahl = 55

1. JNr.

Prof. Dr. med. K. PRECHTEL  
Pathologie Starnberg  
Postfach 1469  
8130 Starnberg

Datum

**BITTE ZUTREFFENDES BEI NACHFOLGENDEN FRAGEN**

**ANKREUZEN (z.B. ☒) ODER AUSFÜLLEN (z.B. )**

Nur den Fragebogen zurückschicken, nicht das zusätzliche Begleitschreiben.

2. Sind Sie seit Ihrer Brustoperation im Jahr 197.  
wieder an einer Brust erkrankt?

ja ☐

nein ☐

wenn ja, wann

19..

Monat .....

19..

Monat .....

19..

Monat .....

19..

Monat .....

Welche Brust ist jetzt betroffen?

rechts ☐

links ☐

3. Sind Sie inzwischen auch wieder an einer Brust  
operiert worden?

ja ☐

nein ☐

wenn ja, wann

19..

Monat .....

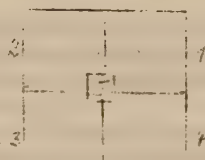
19..

Monat .....

19..

Monat .....

Geben Sie bitte die Stelle im Schema an:



Bitte vollständige Adresse des Arztes, der die  
Operation(en) seit 19.. vorgenommen hat:

Name .....  
Straße .....  
Ort .....  
Krankenhaus .....

4. Haben Sie noch Regelblutung?

ja ☐ nein ☐

wenn ja, in welchen Abständen?

kleiner als 26 Tage ☐  
zwischen 26 und 30 Tagen ☐  
größer als 30 Tage ☐  
gemischt ☐

5. Hatten Sie seit 197. eine Schwangerschaft?

ja ☐ nein ☐

wenn ja, wann?

197. Monat .....  
197. Monat .....  
197. Monat .....  
197. Monat .....

6. Hatten Sie seit 197. eine Geburt?

ja ☐ nein ☐

wenn ja, wann?

197. Monat .....  
197. Monat .....

7. Sind inzwischen (seit 197.) beide Eierstöcke entfernt?

ja ☐ nein ☐

wenn ja, wann?

197. Monat .....



3. Nahmen oder nehmen Sie seit der Operation im Jahr 197. eine Antibabypille ("Pille") ein?

ja ☐ nein ☐

wenn ja, welche Pillenart und wie lange?

(Angaben nach Möglichkeit in zeitlicher Reihenfolge seit 197.)

| Name des Medikamentes | Zahl d. Jahre        | Zahl d. Monate       |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| .....                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| .....                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| .....                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| .....                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| .....                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

| Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) | Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) |
|--------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| 2                        | 5                 | 0,3              | 34                       | 3                 | 15,1             |
| 3                        | 9                 | 1,4              | 35                       | 1                 | 15,3             |
| 4                        | 10                | 1,6              | 36                       | 1                 | 15,5             |
| 5                        | 11                | 1,7              | 37                       | 3                 | 16,1             |
| 6                        | 13                | 2,0              | 38                       | 2                 | 16,5             |
| 7                        | 15                | 2,3              | 39                       | 5                 | 17,5             |
| 8                        | 18                | 2,8              | 40                       | 1                 | 17,7             |
| 9                        | 19                | 3,0              | 41                       | 2                 | 18,1             |
| 10                       | 21                | 3,3              | 42                       | 3                 | 18,7             |
| 11                       | 22                | 3,4              | 43                       | 2                 | 19,1             |
| 12                       | 33                | 5,2              | 44                       | 1                 | 19,3             |
| 13                       | 35                | 5,5              | 45                       | 3                 | 20,1             |
| 15                       | 38                | 5,9              | 46                       | 1                 | 20,4             |
| 16                       | 40                | 6,2              | 47                       | 2                 | 21,4             |
| 17                       | 41                | 6,4              | 49                       | 1                 | 21,8             |
| 18                       | 42                | 6,6              | 50                       | 2                 | 22,6             |
| 19                       | 44                | 6,9              | 51                       | 1                 | 23,0             |
| 20                       | 46                | 7,2              | 53                       | 2                 | 24,1             |
| 21                       | 47                | 7,3              | 55                       | 2                 | 25,7             |
| 22                       | 49                | 7,6              | 56                       | 1                 | 26,6             |
| 24                       | 59                | 9,2              | 58                       | 2                 | 28,5             |
| 25                       | 61                | 9,5              | 61                       | 1                 | 30,5             |
| 26                       | 67                | 10,5             |                          |                   |                  |
| 27                       | 68                | 10,6             |                          |                   |                  |
| 28                       | 74                | 11,5             |                          |                   |                  |
| 29                       | 2                 | 11,8             |                          |                   |                  |
| 30                       | 3                 | 12,3             |                          |                   |                  |
| 31                       | 5                 | 13,2             |                          |                   |                  |
| 32                       | 3                 | 13,7             |                          |                   |                  |
| 33                       | 5                 | 14,6             |                          |                   |                  |

Abb. 2

Rezidiverhalten von Mastopathie I  
ohne Berücksichtigung von Sekundärfaktoren

| Monate nach Operation | Rezidivfälle | % (kumulativ) |
|-----------------------|--------------|---------------|
| 3                     | 1            | 1,0           |
| 6                     | 2            | 1,9           |
| 11                    | 3            | 2,9           |
| 12                    | 6            | 5,8           |
| 16                    | 7            | 6,7           |
| 17                    | 8            | 7,7           |
| 18                    | 11           | 10,6          |
| 24                    | 12           | 11,5          |
| 28                    | 14           | 13,5          |
| 29                    | 2            | 15,5          |
| 30                    | 1            | 16,5          |
| 31                    | 1            | 17,5          |
| 33                    | 1            | 18,5          |
| 40                    | 1            | 20,1          |
| 43                    | 1            | 21,8          |
| 46                    | 1            | 23,8          |
| 48                    | 1            | 26,1          |
| 50                    | 1            | 29,0          |
| 54                    | 1            | 32,7          |

24 Abb. 2

Rezidivverhalten von Mastopathie II  
ohne Berücksichtigung von Sekundärfaktoren

| Monate nach Operation | Rezidivfälle | % (kumulativ) |
|-----------------------|--------------|---------------|
| 4                     | 1            | 1,9           |
| 19                    | 2            | 3,7           |
| 22                    | 3            | 5,6           |
| 23                    | 4            | 7,7           |
| 24                    | 5            | 9,3           |
| 27                    | 6            | 11,1          |
| 28                    | 6            | 11,1          |
| 38                    | 1            | 13,4          |
| 43                    | 1            | 15,8          |
| 51                    | 1            | 21,1          |

zu Abb. 2

Rezidivverhalten von Mastopathie III  
ohne Berücksichtigung von Sekundärfaktoren

| Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) | Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) |
|--------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| 2                        | 2                 | 0,9              | 39                       | 1                 | 24,5             |
| 3                        | 5                 | 2,3              | 40                       | 1                 | 25,1             |
| 4                        | 7                 | 3,2              | 41                       | 1                 | 25,8             |
| 7                        | 9                 | 4,1              | 43                       | 1                 | 26,5             |
| 8                        | 11                | 5,1              | 45                       | 1                 | 27,4             |
| 9                        | 12                | 5,5              | 46                       | 1                 | 28,3             |
| 10                       | 14                | 6,4              | 47                       | 1                 | 29,3             |
| 11                       | 15                | 6,9              | 53                       | 1                 | 30,6             |
| 12                       | 18                | 8,3              | 58                       | 1                 | 32,5             |
| 13                       | 19                | 8,7              |                          |                   |                  |
| 15                       | 21                | 9,6              |                          |                   |                  |
| 16                       | 22                | 10,1             |                          |                   |                  |
| 17                       | 24                | 11,0             |                          |                   |                  |
| 18                       | 25                | 11,5             |                          |                   |                  |
| 19                       | 26                | 11,9             |                          |                   |                  |
| 20                       | 28                | 12,8             |                          |                   |                  |
| 21                       | 29                | 13,3             |                          |                   |                  |
| 22                       | 31                | 14,2             |                          |                   |                  |
| 24                       | 35                | 16,1             |                          |                   |                  |
| 25                       | 36                | 16,5             |                          |                   |                  |
| 26                       | 37                | 17,0             |                          |                   |                  |
| 27                       | 38                | 17,4             |                          |                   |                  |
| 28                       | 40                | 18,4             |                          |                   |                  |
| 29                       | 2                 | 19,4             |                          |                   |                  |
| 30                       | 1                 | 19,9             |                          |                   |                  |
| 31                       | 1                 | 20,4             |                          |                   |                  |
| 34                       | 2                 | 22,1             |                          |                   |                  |
| 36                       | 2                 | 23,3             |                          |                   |                  |
| 38                       | 1                 | 23,9             |                          |                   |                  |

zu Abb. 3

Rezidivverhalten bei Patientinnen mit Mastopathie I-III  
und Ovulationshemmer

| Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) | Monate nach<br>Operation | Rezidiv-<br>fälle | %<br>(kumulativ) |
|--------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| 1                        | 1                 | 0,2              | 32                       | 3                 | 15,6             |
| 2                        | 4                 | 0,7              | 33                       | 6                 | 16,7             |
| 3                        | 7                 | 1,2              | 34                       | 1                 | 16,9             |
| 5                        | 8                 | 1,4              | 35                       | 1                 | 17,1             |
| 6                        | 11                | 1,9              | 37                       | 3                 | 17,8             |
| 7                        | 12                | 2,1              | 38                       | 2                 | 18,3             |
| 8                        | 14                | 2,4              | 39                       | 4                 | 19,8             |
| 9                        | 15                | 2,6              | 40                       | 1                 | 20,0             |
| 10                       | 16                | 2,8              | 41                       | 1                 | 20,4             |
| 11                       | 18                | 3,1              | 42                       | 4                 | 21,3             |
| 12                       | 30                | 5,2              | 43                       | 2                 | 21,7             |
| 13                       | 31                | 5,3              | 44                       | 1                 | 22,1             |
| 14                       | 32                | 5,5              | 45                       | 2                 | 22,7             |
| 15                       | 34                | 5,9              | 46                       | 1                 | 23,0             |
| 16                       | 36                | 6,2              | 47                       | 1                 | 23,3             |
| 17                       | 37                | 6,4              | 48                       | 1                 | 23,7             |
| 18                       | 41                | 7,1              | 49                       | 1                 | 24,1             |
| 19                       | 44                | 7,6              | 50                       | 3                 | 25,2             |
| 20                       | 45                | 7,8              | 51                       | 2                 | 26,0             |
| 21                       | 48                | 8,3              | 52                       | 3                 | 27,2             |
| 22                       | 50                | 8,6              | 53                       | 1                 | 27,6             |
| 23                       | 51                | 8,8              | 54                       | 1                 | 28,1             |
| 24                       | 60                | 10,3             | 55                       | 2                 | 29,0             |
| 25                       | 61                | 10,5             | 56                       | 1                 | 29,5             |
| 26                       | 67                | 11,5             | 58                       | 1                 | 30,0             |
| 27                       | 69                | 11,9             | 61                       | 1                 | 30,5             |
| 28                       | 76                | 13,1             |                          |                   |                  |
| 29                       | 2                 | 13,5             |                          |                   |                  |
| 30                       | 4                 | 14,1             |                          |                   |                  |
| 31                       | 5                 | 15,0             |                          |                   |                  |

Abb. 3

Rezidivverhalten bei Patientinnen mit Mastopathie I-III  
ohne Ovulationshemmer



| Monate nach Operation | Rezidivfälle | % (kumulativ) |
|-----------------------|--------------|---------------|
| 2                     | 1            | 0,8           |
| 7                     | 2            | 1,6           |
| 8                     | 3            | 2,4           |
| 12                    | 7            | 5,5           |
| 16                    | 8            | 6,3           |
| 19                    | 9            | 7,1           |
| 23                    | 10           | 7,9           |
| 26                    | 11           | 8,7           |
| 28                    | 13           | 10,3          |
| 29                    | 1            | 11,1          |
| 33                    | 1            | 12,0          |
| 39                    | 1            | 13,0          |
| 43                    | 1            | 14,1          |
| 46                    | 1            | 15,6          |
| 52                    | 1            | 17,4          |
| 53                    | 1            | 20,0          |
| 63                    | 1            | 29,7          |

zu Abb. 4

Rezidivverhalten bei Patientinnen mit Fibroadenom I.  
ohne Ovulationshemmer

| Monate nach Operation | Rezidivfälle | % (kumulativ) |
|-----------------------|--------------|---------------|
| 6                     | 1            | 1,8           |
| 7                     | 2            | 3,6           |
| 10                    | 3            | 5,5           |
| 15                    | 4            | 7,3           |
| 16                    | 5            | 9,1           |
| 23                    | 6            | 10,9          |
| 24                    | 7            | 12,7          |
| 25                    | 8            | 14,6          |
| 28                    | 10           | 18,2          |
| 29                    | 1            | 20,2          |
| 40                    | 1            | 22,6          |
| 41                    | 2            | 27,7          |
| 54                    | 1            | 34,4          |

Abb. 4

Rezidivverhalten bei Patientinnen mit Fibroadenom I  
und Ovulationshemmer

Besonderer Dank gilt Herrn Professor K. Prechtl  
für die klare Führung und kollegiale Unterstützung.  
Dank auch Herrn graph. Ing. Karl-Heinz Lobinger  
für die Hilfe bei der Erstellung der Tabellen.

## LEBENS LAUF

Am 10. Juli 1947 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Max Schmidt und Katharina, geborene Bogenhauser, in Rosenheim geboren. Von 1953 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in meinem Heimatort Frauenried und trat anschließend an das naturwissenschaftliche Gymnasium in Miesbach über, das ich im Jahre 1968 mit dem Abitur abschloß. Von 1968 bis 1971 studierte ich Agrarwissenschaften an der TU München. Zum Sommersemester 1971 begann ich das Studium der Zahnmedizin, das ich am 8. Juli 1977 mit dem Staatsexamen abschloß. Meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 28. Juli 1977. Seither habe ich über zehn Monate bei Kollegen in der freien Praxis und vierundzwanzig Monate in Zahnstationen der Bundeswehr gearbeitet.













